## R2

# Nutritional or medicinal compsns. for ruminants

Patent number:

FR2726159

**Publication date:** 

1996-05-03

Inventor:

PRUD HOMME CHRISTIAN; ROSTAING JEAN

**FRANCOIS** 

Applicant:

RHONE POULENC NUTRITION ANIMAL (FR)

Classification:

- international:

A23K1/18; A23K1/16; A61K9/56; A61K31/195;

A61K31/195; A61K47/36; A61K47/44

- european:

A23K1/00B3B; A23K1/16G1; A23K1/16I; A23K1/16L;

A23K1/18K; A61K9/50H4; A61K9/50H6F; A61K31/198

Application number: FR19940012988 19941028 Priority number(s): FR19940012988 19941028

#### Abstract of FR2726159

Nutritional or medicinal compsn. for ruminants contains one or more biologically-active substances in the form of granules coated by a compsn. Compsn. contains: (a) 1-5% chitosan salts expressed in chitosan equivalents, salts of one or more monocarboxylic organic acids opt. substd. by an alkyl chain, the principal alkyl chain which carries the carboxylic gp. having 3-6 C atoms; and (b) 99-95% fatty cpd (s). having m. pt. above 45 deg. C.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

THIS PAGE BLANK (USPTO)

19 RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

#### INSTITUT NATIONAL DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE

**PARIS** 

11) N° de publication :

(à n'utiliser que pour les commandes de reproduction)

2 726 159

(21) N° d'enregistrement national :

94 12988

(51) Int Cl<sup>6</sup>: A 23 K 1/18, 1/16, A 61 K 9/56, 31/195(A 61 K 31/195, 47:36, 47:44)

(12)

### DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

- 22 Date de dépôt : 28.10.94.
- (30) Priorité :

- (71) Demandeur(s): RHONE POULENC NUTRITION ANIMALE FR.
- Date de la mise à disposition du public de la demande : 03.05.96 Bulletin 96/18.
- (56) Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : Se réporter à la fin du présent fascicule.
- 60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :
- 72 Inventeur(s): PRUD HOMME CHRISTIAN et ROSTAING JEAN FRANCOIS.
- 73) Titulaire(s) :
- 74 Mandataire : RHONE POULENC RORER SA.

COMPOSITIONS NUTRITIVES OU MEDICAMENTEUSES POUR L'ADMINISTRATION AUX RUMINANTS A BASE DE CHITOSANE.

La présente invention concerne des compositions nutritives ou médicamenteuses pour l'administration aux ruminants contenant une ou plusieurs substances biologiquement actives enrobées par une composition à base de sel de chitosane, d'acide carboxylique et de corps gras.

FR 2 726 159 - A1

# COMPOSITIONS NUTRITIVES OU MEDICAMENTEUSES POUR L'ADMINISTRATION AUX RUMINANTS A BASE DE CHITOSANE

La présente invention concerne de nouvelles compositions pour l'alimentation des ruminants, contenant une ou plusieurs substances biologiquement actives, qui sont stables dans un milieu aqueux dont le pH est égal ou supérieur à 5,5 qui est le milieu du rumen et qui permettent la libération de la ou des substances actives dans le tractus digestif dans un compartiment post rumen.

L'invention concerne plus particulièrement de nouvelles compositions pour l'alimentation des ruminants, contenant une ou plusieurs substances nutritives ou une ou plusieurs substances thérapeutiques, qui en l'absence de la composition protectrice seraient détruites ou utilisées par les icroorganismes présents dans la panse des ruminants. Le temps de séjour dans la panse des principes actifs est souvent d'une durée moyenne de 15 à 20 heures. Pendant ce laps de temps relativement long, les principes actifs fragiles ont largement le temps d'être détruits. Afin de protéger ces substances et de pouvoir ensuite les libérer dans le tractus digestif, en un lieu moins agressif pour elles, de nombreuses solutions ont déjà été proposées.

Parmi les composés permettant une protection dans le milieu du rumen et une liberation dans la caillette ou les intestins de nombreux systèmes ont déjà été publiés. Certains de ces composés permettent une libération qui est provoquée uniquement par un phénomène chimique, dû à la différence de nature du pH entre le rumen et la caillette; on peut citer dans cette catégorie d'abord les polymères pH sensibles tels que les copolymères

5

10

15

20

du styrène et de la vinylpyridine. De nombreux brevets tels que par exemple les brevets US 4 877 621 ou US 4 832 967 décrivent des compositions contenant de tels composés. Ces compositions permettent une excellente protection des substances nutritives ou médicamenteuses.

5

10

15

20

25

Dans cette première catégorie de compositions où la libération est provoquée uniquement par un phénomène chimique, on peut citer aussi, les compositions à base de chitosane et d'acides carboxyliques. Ces compositions sont par exemple décrites dans le brevet français publié sous le numéro 2 524 269. Ces compositions contiennent une quantité de principes actifs toujours inférieure à 60 % en poids et plus préférentiellement de l'ordre de 30 % pour pouvoir permettre une protection au niveau du rumen de l'ordre de 80 à 90 % sur 24 heures et contiennent, en outre, une ou plusieurs charges minérales pH sensibles, en quantité notable (10 à 20 % en poids). Dans le cadre de ces compositions contenant du chitosane et des acides carboxyliques, on peut encore citer la demande de brevet EP 588 707 qui décrit l'enrobage de substances nutritives ou thérapeutiques par une émulsion aqueuse contenant un acétate de chitosane et un ou plusieurs corps gras choisi(s) notamment parmi les acides gras contenant 12 à 22 atomes de carbone ou les esters d'acides gras et de glycérol. Il était préféré dans cette demande d'utiliser un mélange d'acide gras saturé, notamment l'acide stéarique, et d'acide gras insaturé, notamment l'acide oléique.

Une deuxième catégorie de brevets décrivent des compositions utilisant les propriétés d'hydrolyse enzymatique de certains composés naturels tels que la zéine. Parmi ces brevets on peut citer le brevet

US 4 983 403 ou la demande de brevet européen EP 0 406 041. Ces compositions permettent comme les précédentes une excellenté protection du principe actif au niveau du rumen ainsi qu'une bonne libération post rumen.

L'objectif que cherche à atteindre l'ensemble de ces fomulations pour l'alimentation des ruminants est de pouvoir conserver environ 80 % du ou des principes actifs dans le rumen sans dégradation pendant 6 heures minimum et encore plus avantageusement pendant 24 heures minimum et de permettre une libération d'au moins 50 % et de préférence d'au moins 80 % du ou des mêmes principes actifs en moins de 6 heures dans la caillette et/ou l'intestin. Le but recherché, en plus des objectifs précédemment énoncés, dans le cadre de ces inventions, était de disposer d'une composition contenant au moins 60 % en poids de principe actif et contenant la plus grande quantité possible de composés protecteurs d'origine naturelle et reconnus comme ayant une qualité alimentaire pour les animaux.

La présente invention concerne une composition pour l'alimentation animale, pour protéger de façon améliorée par rapport à la demande EP 588 707, surtout en ce qui concerne les propriétés de stabilité dans le rumen, des substances nutritives ou thérapeutiques, de préférence des substances actives hygroscopiques. Cette composition pour l'alimentation animale est constituée d'une ou plusieurs substance(s) biologiquement active(s), nutritive(s) ou médicamenteuse(s), enrobée(s) par une composition d'enrobage contenant en poids :

- 1 à 5 % de sels de chitosane exprimé en équivalent chitosane, sel d'un acide organique monocarboxylique

20

5

10

éventuellement substitué par une chaîne alkyle, la chaîne alkyle principale portant le groupe carboxylique contenant 3 à 6 atomes de carbone

- 99 à 95 % d'un corps gras ou d'un mélange de corps gras dont le point de fusion est supérieur à 45°C.

Dans toute la description le taux de sels de chitosane est exprimé en équivalents chitosane.

5

10

15

20

Cette composition d'enrobage contient encore plus préférentiellement en poids :

- 3 à 5 % de sels de chitosane choisis parmi le propionate, le butyrate, le valérate et le caproate ou leur mélange avec des acides carboxyliques ayant une chaine alkyle plus courte
- 55 à 92 % de corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C
- 5 à 40 % d'un corps gras ou d'un mélange de corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25 °C.

Dans ces compositions d'enrobage les sels de chitosane peuvent être choisis individuellement parmi le propionate, le butyrate, le valérate et le caproate, l'éthylhexanoate ou leur mélange avec des acides carboxyliques ayant une chaine alkyle plus courte. Parmi tous ces sels on préfère utiliser le valérate de chitosane. Lorsque le sel est formé extemporanément, il est préférable pour une meilleure mise en oeuvre de l'invention d'utiliser une quantité d'acide carboxylique contenant 3 à 6 atomes de carbone dans la chaîne principale d'environ une mole par équivalent molaire de groupe amine libre dans le chitosane.

Parmi les corps gras présentant un point de fusion supérieur à 50°C on peut citer, à titre d'exemple :

- les acides gras contenant de préférence 12 à 22 atomes de carbone, tels que par exemple l'acide stéarique, l'acide béhénique, laurique et myristique ou leur mélange tel que la stéarine,
  - les esters d'acides gras et par exemple de glycérol,
- les alcools gras dont la chaine grasse contient 12 à 22 atomes de carbone,
  - les paraffines,

5

10

15

20

25

- les huiles végétales ou animales hydrogénées,
- les cires comme notamment les cires de Carnauba ou d'abeille.

Ces corps gras peuvent s'utiliser à l'état pur, mais ils seront encore plus préférentiellement utilisés en un mélange tel que, par exemple, la stéarine.

Les esters d'acide gras et de glycérol peuvent être choisis parmi les monoesters, les diesters ou les triesters de glycérol, ces esters sont souvent commercialisés en mélange. Ainsi le mélange de monoester et de triester de béhénate de glycérol est comercialisé par exemple par la société Gatefossé sous la dénomination commerciale de Compritol, le mélange de

monopalmitate et de monostéarate de glycérol est commercialisé sous la dénomination commerciale de Géléol.

Parmi les corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25°C on peut citer, encore à titre d'exemple, les acides gras insaturés, ayant 12 à 22 atomes de carbone, pur tel que l'acide oléique ou en mélange comme par exemple les huiles alimentaires (colza, tournesol, coprah, arachide, maïs, olive).

Parmi les compositions d'enrobage tout à fait préférentielles, on peut citer les compositions suivantes :

- 3 à 5 % de sels de chitosane choisi parmi le propionate, le butyrate, le \_valérate\_ et le caproate ou leur \_mélange avec des acides carboxyliques ayant une chaine alkyle plus courte
- 55 à 92 % d'un corps gras dont le point de fusion est supérieur à
   50°C
- 5 à 40 % d'un ou plusieurs corps gras dont le point de fusion est inférieur à 25°C.

Le corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C est de préférence l'acide stéarique, le corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25°C est de préférence l'acide oléique.

La composition la plus préférentielle pour enrober les cogranulés à base de chlorhydrate de lysine et de méthionine contient en poids :

- 3 % de valérate de chitosane
- 67 % d'acide stéarique

10

15

20

- 30 % d'acide oléique.

Les compositions nutritives ou médicamenteuses préférées selon l'invention contiennent 60 à 90 % et de préférence 70 à 80 % en poids de principes actifs dégradables dans la panse des ruminants et contiennent 4 à 25 %, de préférence 10 à 25 % en poids de composition d'enrobage selon l'invention.

Le complément à 100 % de la composition nutritive ou médicamenteuse est constitué par l'agent liant qui est utilisé notamment conformément au brevet US 5 290 560 pour former le granulé.

Les principes actifs alimentaires sont choisis notamment parmi les acides aminés essentiels supposés limitant tels que la méthionine, la lysine et/ou le tryptophane. Les principes actifs médicamenteux sont choisis notamment parmi les vitamines, les antibiotiques, les composés antiparasitaires ou les hormones. L'ensemble de ces principes actifs sont des principes biologiquement actifs. On préfère néanmoins parmi ces principes actifs utiliser ceux qui sont hygroscopiques tels que le chlorhydrate de lysine ou de choline.

La présente invention permet d'obtenir un taux de principes actifs dans la composition finale compris entre 60 et 90 % et plus préférentiellement compris entre 70 et 80 %. La couche d'enrobage présente de préférence une épaisseur comprise entre 20 µm et 200 µm et plus préférentiellement compris entre 60 µm et 120 µm. Le granulé de principe actif a de préférence un diamètre compris entre 0,6 et 2,5 mm encore plus préférentiellement compris entre 0,8 et 2 mm.

5

10

15

Le procédé de préparation des compositions nutritives ou médicamenteuses selon l'invention permet d'éviter l'usage de tout solvant organique, il consiste à dissoudre le chitosane dans la solution aqueuse de ou des acide(s) carboxylique(s) contenant 3 à 6 atomes de carbone puis à ajouter le corps gras pour réaliser une émulsion aqueuse des constituants de la composition d'enrobage, ensuite à pulvériser cette émulsion sur les granulés de principes actifs. Selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention, on prépare une solution à environ 0,5 à 0,75 % en poids d'acide carboxylique dans l'eau puis on ajoute environ 1,25 % en poids de chitosane dans la solution aqueuse d'acide carboxylique.

5

10

15

20

A cette solution, que l'on peut éventuellement diluer, on ajoute, selon une meilleure façon de mettre en oeuvre l'invention, le corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25°C puis à l'état fondu le corps gras ou le mélange de corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C, on agite avec un appareil par exemple de type Polytron. On obtient une émulsion stable qui est facilement pulvérisée sur un lit de granulés à enrober par la technique du lit fluidisé de type par exemple Wurster telle que décrite dans les brevets US 2 799 241 et EP 0 188 953.

Les granulés obtenus après enrobage sont utilisés pour l'alimentation ou le traitement médicamenteux des ruminants.

L'invention sera plus complètement décrite à l'aide des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

#### **EXEMPLES**

5

10

15

20

### 1. Préparation d'une solution de chitosane :

Dans un récipient de 1 litre en verre, on charge :

- 12,5 g de chitosane
- 981,9 g d'eau déminéralisée
- 5,6 g d'acide butyrique (butanoïque) à 99 %

Le mélange est agité à la température ambiante jusqu'à dissolution du chitosane (65 heures à température ambiante + 1 heure à 50°C). La solution est ensuite filtrée sur toile polyester à mailles de 60 µm afin d'éliminer les particules solides insolubles (0,81 g).

#### 2. Préparation d'une émulsion de pelliculage :

On prend 436,3 g de la solution précédente que l'on dilue avec 76,4 g d'eau déminéralisée. On obtient ainsi une solution de chitosane à 1 %. On charge cette solution dans un récipient de un litre en verre. On chauffe le mélange jusqu'à 90-95°C avec un bain d'eau.

On coule ensuite en trois minutes environ, 113,5 g d'acide stéarique PRIFAC 2981 (UNICHEMA), mélangé à 50,8 g d'acide oléique purifié PROLABO préalablement fondu dans une ampoule de coulée à double enveloppe chauffée à 130°C. Durant la coulée, le mélange est dispersé à l'aide d'une turbine de RUSHTON tournant à 1300 tours par minute. Le brassage avec la turbine est maintenu encore pendant deux minutes après la fin de la coulée des lipides fondus.

On obtient une dispersion homogène et stable que l'on conserve à une température voisine de 95°C. L'émulsion des essais 1, 2 et 4 et des exemples comparatifs 1 à 6 dont les compositions sont décrites dans le tableau 1 sont réalisées selon le même mode opératoire.

#### 5 3. Enrobage de granulés de méthionine chlorhydrate de lysine

10

15

20

Dans un appareil de spray-coating UNIGLATT équipé d'un système WÜRSTER, on charge 500 g de cogranulés méthionine/chlorhydrate de lysine préparés par extrusion sphéronisation fondu selon la demande de brevet US 5 290 560. Ces granulés ont des diamètres de particules compris entre 1,5 et 2,5 mm. Leur titre est d'environ 64 % en lysine, HCl et 22 % en méthionine.

L'émulsion précédente, toujours maintenue à 95°C, est ensuite pompée et pulvérisée dans l'appareil UNIGLATT sur le lit de particules fluidisées par un courant d'air chaud.

On applique les conditions de pelliculage suivantes :

- débit d'air de fluidisation : 130 m<sup>3</sup>/h
- température d'air de fluidisation (en sortie) : 45°C
- température d'air de fluidisation (en entrée) : 75 à 85°C
- pression d'air de pulvérisation : 1,5 bar
- débit moyen d'émulsion d'enrobage : 15 g/mn
- température d'air de pulvérisation : 80°C
- température de l'émulsion : 95°C
- durée de pulvérisation : 40 mn environ

Quantité totale d'émulsion pulvérisée : environ 559,6 g pour les cogranulés de lysine/méthionine.

On obtient ainsi 634,2 g de granulés pelliculés ayant un titre en lysine, HCl de 50,25 % et un taux d'enrobant de 21 %. Les mêmes granulés sont enrobés avec les autres émulsions (dont la composition est décrite dans le tableau 1) et avec des taux d'enrobant sensiblement égaux.

4. Evaluation in vitro des caractéristiques de protection-libération des granulés pelliculés

En milieu tampon à pH6, à 40°C, après 24 heures le taux de rétention de ces granulés est supérieur à 94 %. A pH2, en 6 heures, le taux de libération de la lysine est de 100 %.

Les résultats concernant les essais 1, 2 et 4 et les exemples comparatifs 1 à 6 sont indiqués dans le tableau 2.

5

$\rightarrow$	
B	
ш	
$\rightarrow$	
$\subset$	
_	

	•		.,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·	,	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·				,
4	ω	C6	C5	04	CS	C2	C	2		Essai
mélange acétique/caproïque 30/70 (molaire)	butyrique	chlorhydrique	glutamique	adipique	lactique	acétique	formique	n-valérique	propionique	Acide
0,631	0,56	0,233	0,945	0,937	0,58	0,385	0,297	0,654	0,479	% acide en poids
1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	1,25	% chitosane (en poids)
1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	1,05	CO <sub>2</sub> H/NH <sub>2</sub> (molaire)
90 h à T. amb. + 1,5 h à 80°C	65 h à T. amb. + 1 h à 50°C	72 h à T. amb.	72 h à T. amb.	48 h à T. amb. + 2 h à 80°C	72 h à T. amb.	48 h à T. amb.	63 h à T. amb	72 h à T. amb.	96 h à T. amb.	Temps de dissolution
89,6	93,5	100	98,3	97,9	97,2	97,5	100	93,5	95	% dissous
4,78	4,76	2,09	4,73	3,9	4,95	4,6	4,07	4,6	4,8	pΗ

OCID: >ER 27261504

$\dashv$
$\triangleright$
œ
m
$\triangleright$
$\Box$
2

2 2 2 2 4	propionique n-valérique formique acétique lactique adipique	24 h 95 100 2,5 90 21,5	48 h 90 0 16	6 h 100 %
$\mathbb{S}$	lactique	21,5	0	
C4	adipique	3	0	
C5	glutamique	0	0	
C6	chlorhydrique	6,5	0	
ω	butyrique	94,5	74,5	100 %
4	mélange acétique/caproïque 30/70 (molaire)	91	59	100 %

ַ כ >

#### <u>REVENDICATIONS</u>

- 1 Compositions nutritives ou médicamenteuses pour l'administration aux ruminants contenant une ou plusieurs substances biologiquement actives sous forme granulaire enrobées par une composition d'enrobage contenant :
  - 1 à 5 % de sels de chitosane exprimé en équivalent chitosane, sels d'un ou plusieurs acide(s) organique(s) monocarboxylique(s) éventuellement substitués par une chaîne alkyle, la chaîne alkyle principale portant le groupe carboxylique contenant 3 à 6 atomes de carbone
  - 99 à 95 % d'un corps gras ou d'un mélange de corps gras dont le point de fusion est supérieur à 45°C.
- 2 Composition selon la revendication 1 caractérisé en ce que le sel de chitosane est le sel d'un acide monocarboxylique substitué par un
   15 groupe alkyle contenant 1 à 3 atomes de carbone.

10

20

- 3 Compositions nutritives ou médicamenteuses selon la revendication 1 caractérisées en ce que la composition d'enrobage contient
  - 3 à 5 % de sels de chitosane choisis parmi le propionate, le butyrate, le valérate et le caproate ou leur mélange avec des acides carboxyliques ayant une chaine alkyle plus courte
  - 55 à 92 % de corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C
  - 5 à 40 % d'un corps gras ou d'un mélange de corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25 °C.

- 4 Composition selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 caractérisée en ce que le sel de chitosane est le valérate.
- 5 Compositions selon la revendication 1 caractérisées en ce que le principe actif est choisi parmi la méthionine et/ou la lysine.
- 6 Compositions selon la revendication 3 caractérisées en ce que le corps gras ou le mélange de corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C est choisi parmi les acides gras contenant 12 à 22 atomes de carbone, les esters d'acide gras, les alcools gras contenant 12 à 22 atomes de carbone, les paraffines, les huiles végétales ou animales hydrogénées, les cires.

5

10

- 7 Compositions selon la revendication 6 caractérisées en ce que le corps gras ou le mélange de corps gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C est choisi parmi l'acide stéarique, l'acide béhénique, l'acide laurique, l'acide myristique et la stéarine.
- 8 Compositions selon la revendication 3 caractérisées en ce que le corps gras ou le mélange de corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25°C est choisi parmi les acides gras insaturés ayant 12 à 22 atomes de carbone.
- 9 Compositions selon la revendication 8 caractérisées en ce que
   le corps gras ou le mélange de corps gras ayant un point de fusion inférieur
   à 25°C est choisi parmi l'acide oléique, l'huile de colza, de tournesol, de coprah, d'arachide, de maïs et d'olive.

- 10 Compositions nutritives à base de cogranulés chlorhydrate de lysine-méthionine selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que la composition d'enrobage contient :
  - 3 % de valérate de chitosane
  - 67 % d'acide stéarique
  - 30 % d'acide oléique.

5

10

15

- 11 Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que la quantité d'acide carboxylique utilisée est d'environ 1 mole par goupe amine libre du chitosane.
- 12 Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce que le granulé de principe actif a un diamètre compris entre 0,6 et 2,5 mm.
- 13 Compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisées en ce qu'elles contiennent 60 à 90 % de principes actifs sous forme granulaire et 4 à 25 % en poids de composition d'enrobage selon l'une quelconque des revendications 1 à 10.
- 14 Procédé de préparation des compositions selon l'une quelconque des revendications précédentes caractérisé en ce que dans une première étape on dissout par agitation le chitosane dans une solution aqueuse d'un ou de plusieurs acide(s) carboxylique(s) éventuellement substitué contenant 3 à 6 atomes de carbone dans la chaîne principale ou leur mélange avec des acides carboxyliques ayant une chaîne alkyle plus courte à laquelle on ajoute le corps gras ayant un point de fusion inférieur à 25°C, puis sous agitation on ajoute le corps gras ou le mélange de corps

gras ayant un point de fusion supérieur à 50°C, puis dans une deuxième étape on pulvérise l'émulsion obtenue sur des granulés de principe actif.

#### REPUBLIQUE FRANÇAISE

INSTITUT NATIONAL

RAPPORT DE RECHERCHE PRELIMINAIRE

2726159

N° o' enregistranent antipani

de la PROPRIETE INDUSTRIELLE

établi sur la base des dernières revendications déposées avant le commencement de la recherche

FA 506925 FR 9412988

Celégoria	Citation du document avec indécation, en ca des parties pertinentes	s & besoin,	concernées de la demande examinée		
א,ם	EP-A-0 588 707 (RHONE-POULENG ANIMALE)  page 2, ligne 56:- ligne 58: revendications 1-6,8-12,14	3 ×	1,3,5-9, 11-14		
A	DATABASE WPI Week 8930 Derwent Publications Ltd., Lo AN 89-215715 JP-A-01 152 104 (HOKKAIDO S Juin 1989 * abrégé *		1		
_	·	_		4. · · ·	
_			-	DOMAINES TECHE RECHERCHES (In A23K A61K	
		ē			
	Date of calibre	<del>ावां</del> da la roct <del>urcta</del>		Parameter	
X : porti Y : porti entre		Juin 1995  T: théorie ou principe E: document de breve	Deke  A la base de l'in t bénéficiant d'ur et qui n'a été pul pe date postérieu de	irel, H	

# THIS PAGE BLANK (USPTO)